

AC

Relevant Passages of JP 59-172417

Riboflavin Propionate-Containing Soft Capsule

The present invention relates to a transparent soft capsule containing riboflavin propionate and a tocopherol as active ingredient.

.....

Riboflavin propionate is known for its excellent effect on the prevention and treatment of arteriosclerosis. .... It is used as a soft capsule formulation which is formed by dissolving the drug in an oil. However, the inventors found that a soft capsule containing riboflavin propionate in combination with a tocopherol changes its color to black during a long term storage.

Accordingly, the present invention is a transparent soft capsule containing riboflavin propionate and a tocopherol in which the shells of the soft capsule comprise a dye capable of absorbing a light of 300-500 nm.

According to the finding of the inventors, the color change of soft capsule to black is due to a photo-reduction of riboflavin propionate induced by tocopherol. Further, it has been revealed that riboflavin propionate is decomposed by the action of a peroxide derived from linoleic acid present in the oil present.

.....

Examples of the oil used in the present invention include safflower oil, soybean oil, rape oil, corn oil, peanut oil, mono-, di- and tri-esters of a fatty acid having 4-18 carbon

atoms and mixtures thereof. ....

The shells of the soft capsule may be formed, for example, from a gelatin. Preferably, the shells are formed from a mixture of a gelatin and 10-30 % of sorbitol. ....

.....

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—172417

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和59年(1984)9月29日

A 61 K 9/48

7057—4C

// A 61 K 31/525

ABX

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ リボフラビン酪酸エステル含有軟カプセル

長野県北佐久郡北御牧村大字八重原2650—1

⑯ 特 願 昭58—47109

⑰ 発 明 者 坂口正晴

⑱ 出 願 昭58(1983)3月23日

長野市松代町豊栄5239

⑲ 発 明 者 飯島健雄  
更埴市稲荷山836番地

⑳ 出 願 人 日清化学株式会社  
東京都中央区日本橋小網町19番12号

㉑ 発 明 者 丸山孝久  
上田市大字下之郷691

㉒ 代 理 人 弁理士 山下白

㉓ 発 明 者 荒井加代子

明 細 書

1 発明の名称 リボフラビン酪酸エステル含有軟カプセル

2 特許請求の範囲

リボフラビン酪酸エステルおよびトコフェロール類を含有する薬剤を300~550 nmの光を吸収する色素を含んだ皮膜形成剤で被包したことを特徴とする、リボフラビン酪酸エステルを含有する軟カプセル。

3 発明の詳細な説明

本発明は有効成分としてリボフラビン酪酸エステルおよびトコフェロール類を含有する透明な軟カプセルに関する。

リボフラビン酪酸エステルは、動脈硬化症の予防および治療にすぐれた効果を有することが知られており、粉体状で錠剤、顆粒または散剤としてか、あるいは油に溶解して軟カプセル剤

として使用されている。本発明者らはリボフラビン酪酸エステルに末梢血行障害の緩和等の目的でトコフェロール類を混合して軟カプセル剤を調製したところ、長期間保存したものおよび褐色容器に保存せずに数週間室内散乱光下に保存したものが黒色化現象を呈し、商品価値が全くなくなることを知った。

本発明者らはこれらの欠点を解決すべく種々研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明はリボフラビン酪酸エステルおよびトコフェロール類を含有する薬剤を300~550 nmの光を吸収する色素を含んだ皮膜形成剤で被包してなるリボフラビン酪酸エステルを含有した透明軟カプセルである。

本発明者らの知見によれば、前記の黒色化現象はリボフラビン酪酸エステルのトコフェロール類による光還元反応の結果として生じられる

ものである。さらにリボフラビン酪酸エステルは、油液中で油中のリノール酸等に由来する過氧化物により分解されることも明らかとなつた。

そこで本発明者は、これらの黒変現象およびリボフラビン酪酸エステルの分解を同時に回避する手段として、皮膜形成剤中に300~550 nm 好ましくは400~500 nmの光を吸収する色素を含有せしめることにより、光に対して安定で外観の美しい透明な軟カプセル剤が得られることを見出した。

まず、本発明の軟カプセルの製造のためには、リボフラビン酪酸エステルおよびトコフェロール類を油に混合溶解して軟カプセル充填用油液を得る。

この充填用油液は、例えば2枚の帯状の皮膜形成剤の間に充填し、両側から金型で押圧することによつて軟カプセルを調製することができる。

本発明におけるリボフラビン酪酸エステルとトコフェロール類との配合割合は、リボフラビン酪酸エステルに対してトコフェロール類4~20倍の範囲が好ましい。使用するトコフェロール類としては $\alpha$ - $\alpha$ -トコフェロール、 $\delta$ - $\alpha$ -トコフェロール、酢酸 $\alpha$ - $\alpha$ -トコフェロール、天然トコフェロール(MTO)などが挙げられる。

また、300~500 nmに光の吸収を有する色素としては食用黄色5号、食用黄色4号、クチナシ(クロシン)、 $\beta$ -カロテン、サフラワイエロー、クルクミンなどが挙げられるが、なかでも食用黄色5号が特に優れている。これらの色素は皮膜形成剤中に均一に分散させて使用する。

次に本発明を更に具体的に示すために実施例を挙げて説明する。

る。軟カプセルの調製方法としては自動ロータリー式、半自動コルトン式、手動平盤式などが採用できる。軟カプセルの形状も球形、楕円形等種々の形態とすることができる。

本発明に使用する油としては例えば小麦胚芽油、コメ油、サフラワー油、大豆油、菜種油、コーン油、落花生油、炭素数4~18の脂肪酸のモノ、ジおよびトリエステルまたはこれらの混合物が挙げられる。また、所望により甘味料、香料等の添加物を適宜加えることもできる。

軟カプセルのための皮膜形成剤としては例えばゼラチンが挙げられるが、軟カプセル内へ大気中の水分が移行するのを防止するためにゼラチンに対してソルビトールを10~30%、好ましくは15~25%の範囲で使用するのが好ましい。また色素の添加量は皮膜の重量に対して0.4~1%である。

#### 実施例 1

後記第1表に示す各成分を加温溶解して均一なカプセル充填用油液とした。また第2表に示す各成分を混合し加温溶解して皮膜形成剤を調製した。

前記の充填用油液および皮膜形成剤を用い、自動ロータリー式カプセル充填機により軟カプセルを製造した。

得られた軟カプセルを暗天日を選んで直射日光下( $0.0459 \text{ erg/cm}^2 \cdot \text{min}$ )に7日間保存して外観変化を観察した。その試験結果を示せば第3表のとおりである。

第1表 充填用油液処方

成分	処方 10 (部)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
酢酸4-tertコフエロール	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
リガブラビン酸エステル	1	1	1	20	20	20	20	20	10	20
トコサリザノール	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—
中鎖脂肪酸ジグリセリド	—	—	—	170	170	170	150	100	—	170
中鎖脂肪酸トリグリセリド	340	—	—	50	—	50	70	120	—	—
小葉胚芽油	—	340	—	—	50	—	—	—	120	—
サフラワレーン油	—	—	340	—	—	—	—	—	—	50
セスキオレイン酸ソルビタン	—	—	—	—	—	—	—	—	50	—
モノラウリン酸ソルビタン	—	—	—	—	—	—	—	—	50	—

第2表 軟カプセル皮膜形成剤処方

成分	処方 1 (重量部)	処方 2 (対照) (重量部)
ゼラチン	1.00	1.00
グリセリン	2.0	2.0
ソルビトール	1.5	1.5
食用黄色5号	0.4	0
精製水	100	100

第3表 軟カプセル直射日光下における保存試験

皮膜 処方 10	保存 日数	充 填 用 油 液 処 方 10									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	開始時	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明	黄赤色透明
	1日後	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上
	7日後	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上
2	開始時	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明	黄色透明
	1日後	淡黄褐色透明	淡黄褐色透明	淡黄褐色透明	黒褐色	黒褐色	黒褐色	黒褐色	黒褐色	褐色	褐色
	7日後	褐色	褐色	褐色	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上

## 実施例 2

後記第4表に示す各成分を加温溶解して均一なカプセル充填用油液とした。また第5表に示す各成分を混合し加温溶解して皮膜形成剤を調製した。

前記の充填用油液および皮膜形成剤を用い、自動ロータリー式カプセル充填機により軟カプセルを製造した。

得られた軟カプセルを晴天日を選んで直射日光下に7日間保存して外観変化を観察した。その試験結果を示せば第6表のとおりである。

第4表 軟カプセル充填用油液処方

成 分	処方A (mg)	処方B (mg)
酢酸 $\alpha$ -トコフェロール	100	100
リボフラビン酸エステル	20	10
小麦胚芽油	—	120
中鎖脂肪酸ジグリセリド	120	—
中鎖脂肪酸トリグリセリド	100	—
$\gamma$ -オリザノール	—	10
セスキオレイン酸ソルビタン	—	50
モノラウリン酸ソルビタン	—	50

第5表 軟カプセル皮膜形成剤処方

成 分	処 方 (重量部)			
	a	b	c	d
ゼラチン	100	100	100	100
グリセリン	20	20	20	20
ソルビトール	15	15	15	15
食用黄色5号	0	0.4	0.6	1.0
精 製 水	100	100	100	100

第6表 軟カプセル直射日光下保存試験結果

充 填 用 油液処方	保存日数	皮 膜 処 方			
		b	b	c	d
A	開始時	黄赤色透明な軟カプセル	黄赤色透明な軟カプセル	黄赤色透明な軟カプセル	黄赤色透明な軟カプセル
	1日後	黒褐色の軟カプセル	同 上	同 上	同 上
	7日後	同 上	褐色を帯びた黄赤色透明な軟カプセル	同 上	同 上
B	開始時	黄赤色透明な軟カプセル	黄赤色透明な軟カプセル	黄赤色透明な軟カプセル	黄赤色透明な軟カプセル
	1日後	褐色透明な軟カプセル	同 上	同 上	同 上
	7日後	黒褐色の軟カプセル	同 上	同 上	同 上